

2형 당뇨병 환자에서 복부 (대사성)비만에 따른 죽상경화증의 정도 및 위험요소

연세대학교 의과대학 내과학교실, 포천중문 의과대학 내과학교실¹

남재현 · 박석원¹ · 안철우 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

Atherosclerotic Severity and Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients with Visceral (Metabolic) Obesity in Korea

Jae Hyun Nam, Suk Won Park¹, Chul Woo Ahn, Young Duk Song, Sung Kil Lim,
Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Kap Bum Huh

Department of Internal Medicine, Yonsei and ¹Pochon Cha university, Korea

- Abstract -

Background: Type 2 diabetes with hypertension and dyslipidemia are frequently associated with metabolic obesity. It is proposed that such individuals might be characterized by increased insulin resistance and visceral fat, and that macrovascular complications might be more common in these individuals. Thereofer, the aim of this study was to investigate the atherosclerotic severity and risk factors in type 2 diabetic patients with metabolic obesity (MO) in Korea.

Methods: Coronary artery calcification (CAC) score, intima-media thickness (IMT) of common carotid artery, and ankle-brachial pressure index (ABPI) were measured. Insulin sensitivity index (ISI) was also measured by the plasma glucose disappearance rate (kitt: %/min).

Results: 1. Among 530 type 2 diabetes mellitus (DM) patients, the percent of under-weight (UW), normal-weight (NW), over-weight (OW) and obese (OB) (BMI< 20, 20~25, 25~29.9 and >30, respectively) were 8.9%, 62.1%, 25.1% and 3.9%, respectively. Waist-hip ratio and systolic blood pressure (sBP) were significantly different among the groups according to BMI. Serum triglyceride (TG), HDL-C, free fatty acid (fFA), fibrinogen and fasting c-peptide were significantly different among the groups. The percents of patients with insulin resistance in UW, NW, OW and OB groups were 28%, 60%, 68% and 75%, respectively. The visceral fat area/subcutaneous fat area ratio and visceral fat area/thigh muscle area ratio were significantly increased according to ISI. 2. The patients with MO have above the median values of WHR (0.95 in men and 0.91 in women). sBP, TG, HDL-C, fFA,

fibrinogen and ISI were significantly different between the patients with MO and the patients without MO. 3. In OW group as well as NW group, carotid IMT, ABPI and CAC score were significantly different between the patients with MO and the patients without MO. However, these were not different between NW group and OW group.

Conclusion: In conclusion, this study suggest that patients with MO have more advanced atherosclerosis and aggravated risk profiles for atherosclerosis than those without MO, regardless of BMI (J Kor Diabetes Asso 25:20~34, 2001).

Key Words : Visceral obesity, Metabolic obesity, Insulin resistance, Atherosclerosis

서 론

복부비만(대사성비만)은 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 죽상경화증 등 여러 대사질환과 밀접한 관련성이 있음은 잘 알려져 있으며, 이들 질환의 공통 병인기전으로 인슐린저항성의 역할이 제시되고 있다. 하지만 대사성비만과 이들 대사질환과의 인과적 관계는 아직도 확실하게 밝혀져 있지 않으나 최근에 인슐린저항성이 공통분모로 관여한다는 사실이 밝혀지면서 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있는 대사성비만에 대한 연구가 많이 되어지고 있다.

인슐린저항성증후군의 개념은 1988년 Reaven¹⁾이 처음 제안한 후 많은 연구자들이 이에 대하여 논문을 발표하였으며 우리나라에서도 많은 연구가 진행되고 있다^{2~13)}. 인슐린저항성증후군은 처음에는 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증 및 죽상경화증을 주로 언급하였으나 최근에 미세알부민뇨, 고요산혈증, 혈장 fibrinogen 및 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 증가 등이 추가되었다¹⁴⁾. 그러나 지금까지 한국에서는 비만과 인슐린저항성의 역할에 대하여 연구가 많이 되었음에도 불구하고 이에 따른 치료에의 적용은 아직 확립되지 못하고 있다. 이는 서구인의 비만 기준인 체질량지수 30 kg/m² 이상인 비만 환자가 별로 없어 비만이 아직까지는 한국에서 큰 문제를 일으키지 않고 있다고 생각하였기 때문일 수 있다.

최근에 아시아 지역에서는 비만의 기준을 체질량지수 25 kg/m² 이상으로 하는 것이 좋겠다는 의견이 제

시되고 있다¹⁵⁾. 하지만 이런 체질량지수를 비만의 기준으로 하는 전신성비만 보다 복부비만이 인슐린저항성 및 죽상경화증이 관계가 있어 허리둘레가 남자 90 cm, 여자 80 cm 이상이면 동양인에서 여러 죽상경화증 위험요소와 관계가 있다는 보고가 있다¹⁵⁾. 특히, 한국인은 정상체중이지만 배가 나온 환자가 많아 대사성비만이 중요하다고 생각된다.

실제로 임상에서는 체중이 정상이면서 당뇨병, 고혈압, 심혈관 죽상경화증 등의 대사질환을 가진 사람을 흔히 볼 수 있다. Ruderman 등¹⁶⁾은 서구인에서 정상체중이면서 복부비만으로 인하여 인슐린저항성을 가진 사람이 많이 있으며 이들은 대사 질환이 발생할 위험이 높기 때문에 이런 경우를 대사성 비만 (metabolic obesity)이라고 하였다. 따라서 이런 경우는 대사 질환이 발병하지 않도록 식사, 운동 및 약물 치료를 조기에 시행하여 복부비만을 완화시킬 것을 권고하였다. 이러한 현상은 체질량지수에 의한 비만 기준만으로는 대사 질환을 모두 설명할 수 없고, 인슐린저항성의 유무를 판단하는데도 한계가 있음을 의미한다고 생각된다.

내장 주위에 축적된 지방은 피하지방과는 달리 대사적으로 중요한 역할을 한다는 것은 현재까지 많은 보고가 있다^{17,18)}. 실제로 내장지방이 인슐린저항성을 야기하고 고중성지방혈증, 고혈압 등과 밀접한 연관이 있으며 이로 인해 죽상경화증을 촉진한다는 사실이 밝혀져 복부비만이 대사성 비만이라는 사실을 확인시켜 주었다^{19~22)}.

본 연구에서 복부비만이라는 용어와 더불어 대사성

비만이라는 용어를 사용한 이유는 복부비만이 인슐린 저항성과 여러 대사질환이 밀접히 연관되어 있기 때문에 사용하였다. 즉, 대사성비만이 여러 질환과의 관계를 보여주는데 적절한 표현이라 생각한다. 하지만 현재까지 이에 대한 국내의 연구는 많지 않기 때문에 본 연구자는 2형 당뇨병 환자를 대상으로 체질량지수에 의한 비만도와 더불어 대사성비만을 가진 환자에서 인슐린저항성을 평가하고 이들에게서 죽상경화증의 정도와 위험요소를 규명하고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 12월부터 2000년 2월까지 세브란스병원 당뇨병센터에 내원한 2형 당뇨병 환자 530예 (평균연령 56세, 남:여=321:209)에서 체질량지수 (body mass index, BMI)를 기준으로 비만도를 평가하여 다음과 같이 분류하였다; 저체중 (under-weight, UW): 18.5 kg/m^2 미만, 정상체중 (normal-weight, NW): $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$, 과체중 (over-weight, OW): $25 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$, 비만 (obese, OB): 30 kg/m^2 이상).

2. 방법

1) 신체계측 및 체지방률 측정

대상 환자들의 신장과 체중을 측정하여 체질량지수를 산출하였다. 직립자세에서 체대 수준의 허리둘레와 둔부의 가장 넓은 부위를 줄자로 측정하여 허리/둔부 둘레비를 산출하였다. 체지방률 (%)은 impedance법을 이용한 체성분 분석기 (Inbody 2.0, Biospace, Korea)를 이용하였다.

2) 인슐린저항성과 분비능검사

인슐린저항성은 단시간 인슐린 내성검사 (insulin tolerance test)로 측정하였다²³⁾. 피검자는 12시간 공복 상태에서 20G 카테터를 한쪽 수부정맥에 역방향으로 삽입하고 3-way를 연결하여 채혈에 이용하였고, 생리식염수를 서서히 정주하여 혈관폐쇄를 방지하고 반대편 전박정맥에 20G 카테터를 정방향으로 삽입하여 인슐린 주입 및 검사 종료 후 포도당 정주를 하는데 사

용하였다. 카테터 삽입 후 피검자가 누워있는 상태에서 20~30분간 안정시키고 동맥화한 정맥혈을 얻기 위하여 heating pad를 이용하여 채혈하는 부위의 온도를 $60 \sim 70^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 안정 상태에서 미리 100배로 희석해 놓은 인슐린 (Humulin-R, Eli Lilly, US)을 피검자 체중 1 kg 당 0.1 U을 전박 정맥에 주사하고 반대편 수부정맥에서 0, 3, 6, 9, 12, 15분에 각각 채혈하였다. 검사후 저혈당을 막기 위하여 15분 채혈 후 20% 포도당 100 mL을 정주하였다. 혈당은 Beckman glucose analyzer II (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA)로 측정하였다. 인슐린 내성 검사시 각각 측정된 포도당 농도는 본 교실이 개발한 컴퓨터 프로그램에 입력하여 각각 자연로그로 환산하고 3분에서 15분 사이의 혈당치를 이용하여 regression line의 기울기를 계산한 후 이로부터 기저혈당이 반으로 떨어지는 $t_{1/2}$ 을 구하고 인슐린 감수성 지표인 ISI (insulin sensitivity index, rate constant for plasma glucose disappearance)을 아래의 공식에서 구하였다.

$$ISI = 0.693/t_{1/2} * 100 (\%/min)$$

ISI에서 2.5%/min을 인슐린저항성의 유무로 판정하는데는 박 등⁴⁾의 결과를 참고치로 하였다.

3) 생화학적 지표의 측정

모든 환자는 최소한 10시간 금식 상태에서 채혈하여 혈청 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-cholesterol), 중성지방 농도와 공복시 혈청 c-peptide (RIA kit, Daiichi, Japan)와 인슐린 (IRMA kit, Dainabot, Japan) 농도를 측정하였다.

4) 관상동맥 칼슘 침착치 (coronary artery calcification, CAC)의 측정

Electron beam computed tomography (EBT, IMATRON Ultrafast CT, USA)를 이용하여 관상동맥에 침착된 칼슘량을 측정하였다. 모든 영상이 이완기에 얻어지도록 R-R 간격의 80%에 맞추어서 EKG gate하여, 주 폐동맥의 하연부터 횡격막까지 3 mm 두께로 약 40여개의 절편을 영상화한 뒤, 좌우 관상동맥의 CAC를 측정하였다. CAC는 Agatston 등의 방법에 따라 단위면적 ($\text{pixel: } 0.5 \text{ mm}^2$) 당 칼슘의 밀도로 계

산하였고, 칼슘의 밀도는 CT number에 따라 130~199 HU (housefield unit) 1점, 200~299 HU는 2점, 300~399 HU는 3점, 400 HU 이상은 4점으로 정의하였다(24).

5) 총경동맥 내중막두께 (intima-media thickness, IMT)

고해상도 B-mode 초음파기 Toshiba SSA-270A (Toshiba, Japan)의 7.5 MHz 선상 탐촉자 (Axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 측정하였다. 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥의 내경동맥과 외경동맥 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽 (far wall)에서 원위 10 mm에서 가장 두꺼운 부위의 내중막두께를 측정하였다. 초음파 상에서 혈관 내막과 중막 두께는 Pignoli 등^{25,26)}이 정의한 바에 따라 혈관 벽에서 처음 반사면의 선도연 (leading edge)으로부터 두 번째 반사면의 선도연까지로 하였다. 경동맥 플라크는 Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS)에서 정의하여 사용한 IMT 두께가 1.3 mm 이상인 경우를 plaque가 존재하는 것으로 정하였다²⁷⁾.

6) 하지-상완 혈압지수 (ankle-brachial pressure index, ABPI)

Plethysmography (MVL, Modulab, Life Science Inc. Greenwich, CT, USA)를 이용하여 발목 동맥압과 상완동맥압을 측정하여 산출하였다.

7) 전산화 단층촬영에 의한 체지방 분포도 측정

전산화 단층촬영은 CT Max II (General Electric Co., USA)를 이용하여 제대수준을 횡단하여 Hounsfield number가 -150에서 -50 사이의 조직을 지방으로 간주하여 측정하여²⁸⁾ 총복부 지방면적 (total abdominal fat area)을 구하였다. 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방조직 (visceral fat tissue)으로, 바깥쪽을 피하지방조직 (subcutaneous fat tissue)으로 나누어 각각의 면적을 구하여 내장지방면적/피하지방면적비 (visceral fat area/subcutaneous fat area, VSR)를 계산하였다.

8) 통계 처리

환자의 통계분석은 SPSS for Windows, version 8.0을 이용하였으며 모든 측정치는 평균 표준편차로 표시하였다. 각 군 사이의 평균치 분석은 paired 및 unpaired Students t-test와 일원분산분석 (one way analysis of variance, ANOVA) 및 chi-square tests를 사용하였고 p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 체질량지수에 따른 임상 및 생화학적 특징

530예의 환자에서 저체중 (UW), 정상체중 (NW), 과체중 (OW), 비만 (OB) 환자는 각각 47예 (8.9%), 329예 (62.1%), 133예 (25.1%) 및 21예 (3.9%)였다. 체질량지수에 따른 각 환자군에서 연령 및 당뇨병의 유병기간은 남녀 모두에서 통계적인 차이는 없었다 (Table 1). 또한 허리/둔부 둘레비는 체질량지수가 증가할수록 각각 0.82 ± 0.11 , 0.91 ± 0.20 , 0.97 ± 0.13 , 0.98 ± 0.14 ($p=0.00$)로 유의한 증가를 보였다. 또한 체지방량도 $21.2 \pm 5.2\%$, $25.1 \pm 5.7\%$, $30.9 \pm 5.6\%$, $35.3 \pm 5.2\%$ ($p=0.01$)로 유의한 증가를 보였다.

수축기 혈압은 체질량지수에 따른 각 환자군에서 UW군 135.2 ± 21.1 , NW군 136.1 ± 18.1 , OW군 139.9 ± 23.2 , OB군 145.2 ± 18.29 mmHg ($p=0.05$)로 유의한 증가를 보였으나 이완기혈압은 유의한 차이가 없었다.

체질량지수에 따른 각 환자군에서 총콜레스테롤 농도는 각 군간에 차이가 없었다 (Table 1). 그러나 혈청 중성지방 농도는 UW군에 비해 NW, OW 및 OB군에서 각각 145.1 ± 51.2 , 174.1 ± 62.4 , 175.3 ± 57.1 , 171.1 ± 75.9 mg/dL ($p=0.01$)로 의미있게 증가되어 있었으며 고밀도지단백 콜레스테롤 역시 UW군에 비해 NW, OW 및 OB군에서 49.5 ± 10.3 , 43.1 ± 11.2 , 42.4 ± 11.7 , 41.8 ± 13.2 mg/dL ($p=0.02$)로 의미있게 감소되어 있었다. 혈당 조절정도를 나타내는 HbA_{1c} 는 각 군간에 차이가 없었다.

혈청 유리 지방산의 농도는 UW나 NW군에 비해서 OW군에서 (675.3 ± 245.2 , 600.1 ± 223.2 vs. 711.9 ± 301.2 mg/dL, $p=0.03$) 의미있게 증가되어 있었으며,

Table 1. The Clinical and Biochemical Characteristics of Patients According to BMI

	UW	NW	OW	OB	p-value
Number	47	329	133	21	
Sex (M:F)	27:20	202:127	78:55	12:9	
Age (years)	53.2±11.8	57.2±12.1	57.4±11.1	57.4±10.2	NS
BMI (kg/m ²)	17.2±1.1	22.5±1.2	26.7±1.3	30.4±1.1	0.00
WHR	0.82±0.11	0.91±0.20	0.97±0.13	0.98±0.14	0.00
Fat (%)	21.2±5.2	25.1±5.7	30.9±5.6	35.3±5.2	0.00
DM duration (years)	11.4±7.2	10.9±6.2	10.6±7.2	10.2±6.4	NS
systolic BP (mmHg)	135.2±21.1	136.1±18.1	139.9±23.2	145.2±18.2	0.05
diastolic BP (mmHg)	81.1±10.8	86.5±10.1	88.1±11.2	93.1±10.2	NS
T.cholesterol (mg/dL)	188.1±34.1	200.3±41.6	199.2±31.2	211.9±31.2	NS
Triglyceride (mg/dL)	145.1±51.2	174.1±62.4	175.4±57.1	171.1±75.9	0.01
HDL-C (mg/dL)	49.5±10.3	43.1±11.2	42.4±11.7	41.8±13.2	0.02
HbA _{1c} (%)	10.0±2.3	9.3±2.1	9.1±1.0	9.7±2.2	NS
free fatty acid (mg/dL)	675.3±245.2	600.1±223.2	711.9±301.2	621.1±212.2	0.03
fibrinogen (mg/dL)	414.2±83.2	405.2±81.2	421.2±90.8	398.5±81.2	0.04
24-h albumin (mg/dL)	404.2±189.1	442.1±231.6	461.8±192.5	468.1±183.9	NS
C-peptide (ng/dL)	1.45±1.20	1.51±2.01	1.77±1.70	1.99±2.02	0.02
ISI (%/min)	2.45±2.10	2.31±2.11	1.97±1.90	1.89±2.22	0.02

Values are mean±SD. UW, under weight; NW, normal weight; OW, over weight; OB, obese; BMI, body mass index; WHR, waist hip ratio; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; ISI, insulin sensitivity index.

또한 fibrinogen도 UW나 NW군에 비해서 OW군 (414.2±83.2, 405.2±81.2 vs. 421.2±90.8 mg/dL, p=0.04)에서 유의하게 증가되어 있었다.

24시간 알부민뇨는 404.2±189.1, 442.1±231.6, 461.8±192.5, 468.1±183.9 mg/dL로 각 군간에 유의한 차이는 없었다.

공복 혈청 C-peptide 농도는 체질량지수에 따라 각 환자군에서 1.45±1.20, 1.51±2.01, 1.77±1.70, 1.99±2.02 mg/dL로 유의한 증가가 있었다 (Table 1).

인슐린저항성을 나타내는 ISI는 각 군에서 2.45±2.10, 2.31±2.11, 1.97±1.90, 1.89±2.22 %/min으로

의미있는 차이를 보였으며 인슐린저항성 유무를 2.5%/min으로 기준으로 나누었을 때 UW군 28%, NW군 60%, OW군 68%, OB군은 75%가 인슐린저항성을 보여 체질량지수가 증가할수록 의미있게 증가하였다.

정상체중을 가진 대상환자 중 ISI가 2.5%/min 이하인 환자 41예와 2.5%/min 이상인 환자 39예에 대하여 CT (computed tomography)를 이용하여 복부지방과 대퇴부 근육 면적의 측정 결과를 보면 양군간에 체질량지수에 따른 비만도가 차이가 없음에도 불구하고 인슐린저항성을 가진 환자는 내장지방면적 (152.0±60.7

Table 2. Comparison of Abdominal Fat and Thigh Muscle Areas by CT Scan between the Insulin Resistance (IR) Group and Non Insulin Resistance (non-IR) according to Insulin Sensitivity Index

	IR group	non-IR group	p-value
number	39	41	
Age (years)	57.3±12.1	55.4±12.1	NS
BMI (kg/m ²)	22.2±1.1	22.3±1.3	NS
Waist/hip ratio	0.95±0.05	0.91±0.05	0.02
Fat (%)	28.1±5.5	24.2±5.2	0.01
DM duration (years)	11.1±6.3	10.8±6.5	NS
Visceral fat area (cm ²)	152.0±60.7	96.5±28.5	0.03
SQ fat area (cm ²)	184.2±84.5	126.9±59.7	0.05
Thigh muscle area (cm ²)	99.7±37.9	114.6±40.2	0.02
V/S ratio	0.94±0.52	0.72±0.17	0.01
V/M ratio	1.32±0.38	0.86±0.24	0.01

Values are mean ± SD. IR; insulin resistance; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; SQ, subcutaneous; V/S ratio, visceral fat area/subcutaneous fat area ratio; V/M ratio, visceral fat area/thigh muscle area

vs. 96.5±28.5 cm², p=0.03), 피하지방면적 (184.2±84.5 vs. 126.9±59.7 cm², p=0.05)이 인슐린저항성이 없는 환자에 비해 유의하게 증가되어 있었으며 대퇴부 근육면적 (99.7±37.9 vs. 114.6±40.2 cm², p=0.02)은 감소되어 있었다 (Table 2). 따라서 인슐린저항성을 가진 환자는 갖지 않은 환자보다 복부 내장지방면적/피하지방면적비 (0.94±0.52 vs. 0.72±0.17, p=0.01)와 내장지방면적/대퇴부 근육면적비 (1.32±0.38 vs. 0.86±0.24, p=0.01)가 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다. 이들 환자에서 내장지방 면적은 허리-둔부 둘레 비와 유의한 상관성을 보였다 (r=0.89, p=0.001)

2. 대사성비만에 따른 임상 및 생화학적 특징

대사성비만 (metabolic obesity, MO) 환자는 허리-둔부 둘레비의 중앙값 이상을 가진 사람으로 정의하였는데, 정상 체질량지수를 가진 당뇨병 환자에서 허리-둔부 둘레비의 중앙값은 남자가 0.95이었으며 여자는

0.91이었다. 복부비만이 있는 환자와 없는 환자에서 양군간에 연령, 체질량지수 및 당뇨병의 유병기간이 남녀 모두에서 통계적인 차이는 없었다 (Table 3). 그러나 체지방량은 남자 (24.2±5.2% vs. 21.1±5.2%, p=0.01)와 여자 (28.2±5.6% vs. 25.3±5.2%, p=0.02) 모두 복부비만이 있는 경우에 체지방이 유의하게 증가되어 있었다.

수축기 혈압은 남자 (136.2±21.1 vs. 133.2±18.1 mmHg, p=0.05) 및 여자 (138.9±23.5 vs. 132.2±18.2 mmHg, p=0.05)에서 복부비만을 가진 환자들이 유의하게 높았으며 고혈압 유병률은 복부비만 남성 당뇨병 환자에서 65%, 여성 당뇨병 환자에서 62%로 복부비만이 없는 환자의 고혈압 유병률 41% 및 34%에 비해 서 의미있게 높았다. 그러나 당뇨병성 망막증은 복부비만 유무에 따라 합병률의 차이가 없었다.

복부비만 유무에 따라 혈청 총콜레스테롤은 각 군간에 차이가 없었다. 그러나 혈청 중성지방 농도는 복

Table 3. The Comparison of Normal-weight Patients with and without Metabolic Obesity according to WHR ; Median Values in Men-0.95 and Women-0.91

	Men (n=115)			Women (n=100)		
	> 0.95	< 0.95	p-value	> 0.91	0.91	p-value
Number	75	40		61	39	
Age (years)	55.2±11.8	56.2±12.1	NS	58.3±11.1	57.4±10.2	NS
BMI (kg/m ²)	22.8±1.1	22.4±1.2	NS	22.7±1.3	22.4±1.1	NS
Fat (%)	24.2±5.2	21.1±5.7	0.01	28.2±5.6	25.3±5.2	0.02
DM duration (years)	10.3±7.2	10.9±6.2	NS	11.1±7.2	10.2±6.4	NS
systolic BP (mmHg)	136.2±21.1	133.1±18.1	0.05	138.9±23.2	132.2±18.2	0.05
diastolic BP (mmHg)	85.1±10.8	83.5±10.1	NS	86.1±11.2	85.1±10.2	NS
T.cholesterol (mg/dL)	192.1±34.1	192.3±41.6	NS	204.2±31.2	202.9±31.2	NS
Triglyceride (mg/dL)	182.1±51.2	164.1±62.4	0.03	181.4±57.1	157.1±75.9	0.01
HDL-C (mg/dL)	40.9±10.3	45.1±11.2	0.02	42.4±11.7	48.8±13.2	0.02
HbA1c (%)	9.0±2.3	9.1±2.1	NS	9.1±1.0	9.0±2.2	NS
free fatty acid (mg/dL)	675.3±245.2	600.1±223.2	0.04	711.9±301.2	621.1±212.2	0.03
fibrinogen (mg/dL)	418.2±83.2	353.2±81.2	0.02	421.2±90.8	398.5±81.2	0.04
ISI (%/min)	2.01±2.10	2.78±2.11	0.02	2.03±1.90	2.57±2.22	0.02

Values are mean±SD. BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; T.cholesterol, total cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; ISI, insulin sensitivity index

부비만을 가진 남성 환자에서 없는 환자에 비해 182.1±51.2과 164.1±62.4 mg/dL (p=0.03), 여성 환자에서는 181.4±57.1과 157.1±75.9 mg/dL (p=0.01)로 유의하게 높았으며 고밀도지단백 콜레스테롤은 남성에서 40.9±10.3과 45.1±11.2 mg/dL (p=0.02), 여성에서 42.4±11.7과 48.8±13.2 mg/dL (p=0.02)로 유의하게 낮았다.

혈청 HbA_{1c}는 각 군간에 차이가 없었으나 유리 지방산의 농도는 복부비만이 있는 남성 환자에서 (675.3±245.2 vs. 600.1±223.2 mg/dL, p=0.04) 및 여성환자에서 높았다 (711.9±301.2 vs. 621.1±212.2 mg/dL, p=0.03). 또한 혈장 fibrinogen 농도는 복부비만이 있는 남성환자 (418.2±83.2 vs. 353.2±81.2 mg/dL, p=0.04) 및 여성환자에서 (421.2±90.8 vs. 398.5±

81.2 mg/dL, p=0.04) 복부비만이 없는 환자에 비해 유의하게 높았다 (Table 3).

복부비만이 있으면 인슐린저항성 지수인 ISI가 남자 (2.01±2.10 vs. 2.78±2.11 mg/dL, p=0.02) 및 여자에서 (2.03±1.90 vs. 2.57±2.22 mg/dL, p=0.02) 복부비만이 없는 군에 비하여 유의하게 증가되어 있었다.

3. 대사성비만에 따른 죽상경화증의 정도

총경동맥 내중막두께는 대사성비만을 갖춘 NW군의 남자는 대사성비만이 없는 당뇨병환자군 보다 유의하게 두꺼워져 있었으며 (1.04±0.29 vs. 0.89±0.23 mm, p<0.05), OW 군에서도 유의하게 두꺼워져 있었다 (1.08±0.22 vs. 0.92±0.21 mm, p<0.05). 그러나

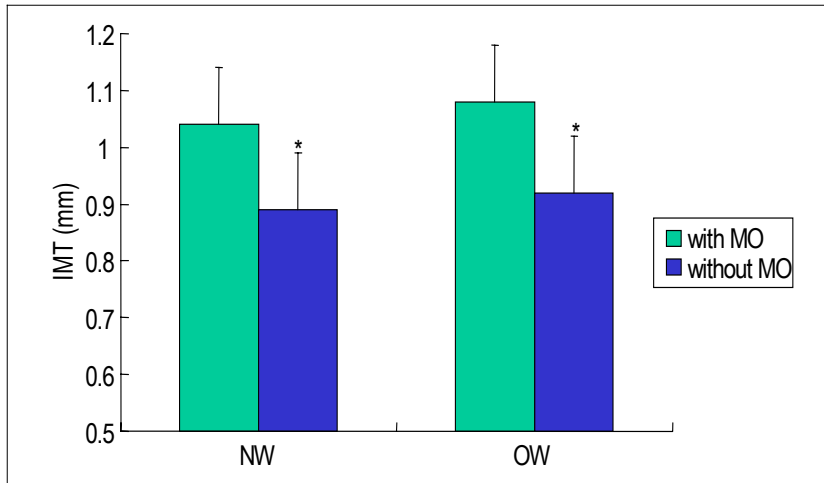


Fig. 1. (a). The comparison of intima-media thickness (IMT) between patients with metabolic obesity (MO, WHR > 0.95) and patients without MO (WHR < 0.95) in men. The number of patients at each groups: NW (normal weight) with MO, n=64; NW without MO, n=41; OW (over weight) with MO, n=38; OW without MO, n=27. *p < 0.05

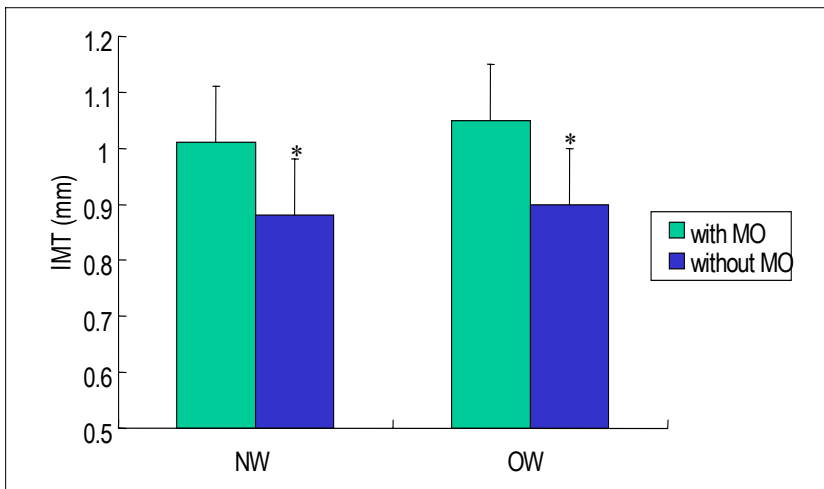


Fig. 1. (b). The comparison of intima-media thickness (IMT) between patients with metabolic obesity (MO, WHR > 0.91) and patients without MO (WHR < 0.91) in women. The number of patients at each groups: NW (normal weight) with MO, n=59; NW without MO, n=38; OW (over weight) with MO, n=35; OW without MO, n=24. *p < 0.05 ; *p < 0.05

NW군과 OW군 사이에서는 내중막두께에 유의한 차이가 없었다 (Fig. 1a). 이는 여자에서도 비슷한 결과를 보여 대사성비만을 가지고 있는 NW군의 여자는 대사성비만이 없는 환자보다 의미있게 두꺼워져 있었으며

(1.01 ± 0.20 vs. 0.88 ± 0.18 mm, $p < 0.05$), OW군에서도 비슷한 결과를 보였다 (1.05 ± 0.22 vs. 0.90 ± 0.17 mm, $p < 0.05$). 그러나 역시 NW군과 OW군 사이에서는 유의한 차이가 없었다 (Fig. 1b).

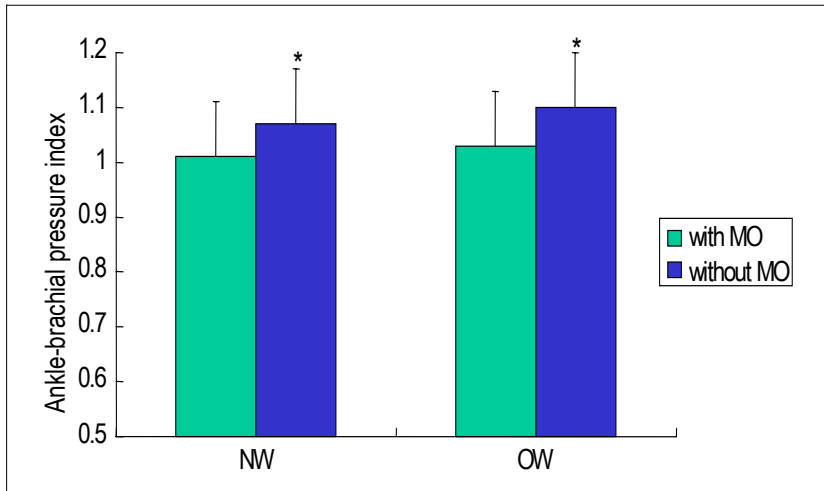


Fig. 2. (a). The comparison of ankle-brachial pressure index between patients with metabolic obesity (MO, WHR > 0.91) and patients without MO (WHR < 0.91) in men. The number of patients at each groups: NW (normal weight) with MO, n=64; NW without MO, n=41; OW (over weight) with MO, n=38; OW without MO, n=27. *p < 0.05

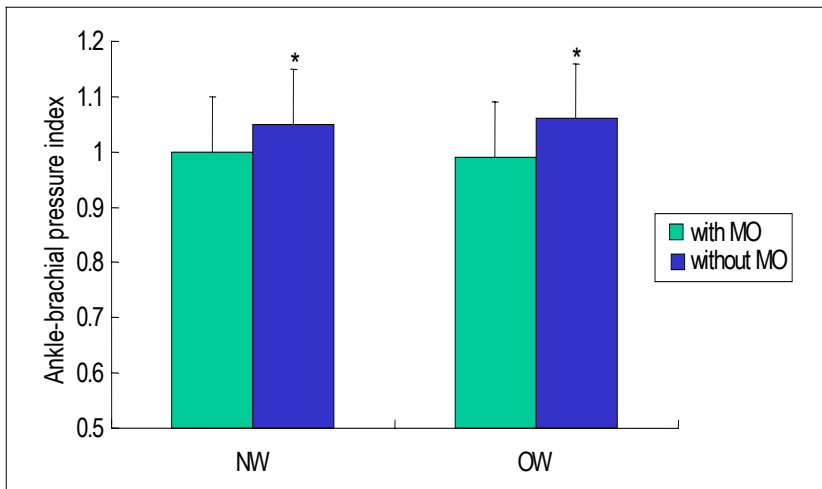


Fig. 2. (b). The comparison of ankle-brachial pressure index between patients with metabolic obesity (MO, WHR > 0.91) and patients without MO (WHR < 0.91) in women. The number of patients at each groups: NW (normal weight) with MO, n=59; NW without MO, n=38; OW (over weight) with MO, n=35; OW without MO, n=24. *p < 0.05 : *p < 0.05

하지-상완 혈압비는 대사성비만을 가지고 있는 NW 군의 남자는 대사성비만이 없는 환자보다 유의하게 낮았으며 (1.01 ± 0.09 vs. 1.07 ± 0.06 , $p < 0.05$), OW군에서도 의미있게 낮았다 (1.03 ± 0.05 vs. 1.10 ± 0.05 ,

$p < 0.05$). 그러나 NW군과 OW군 사이에서는 유의한 차이가 없었다 (Fig. 2a). 이는 여자에서도 같은 결과를 보여 대사성비만을 가지고 있는 NW군의 여자는 대사성비만이 없는 환자군보다 유의하게 낮았으며 ($1.00 \pm$

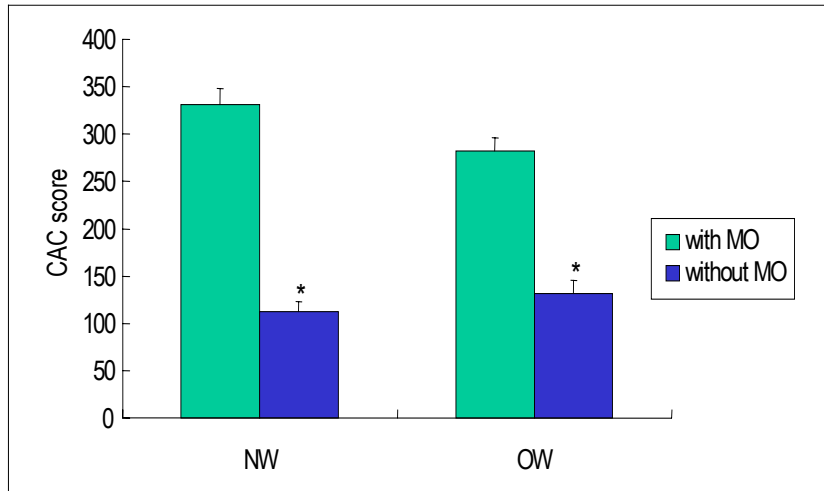


Fig. 3. The comparison of CAC(coronary artery calcium) score between patients with metabolic obesity (MO, WHR > 0.91) and patients without MO (WHR < 0.91). The number of patients at each groups: NW (normal weight) with MO, n=88; NW without MO, n=68; OW (over weight) with MO, n=55; OW without MO, n=47. *p < 0.05.

0.05 vs. 1.05 ± 0.08 , $p < 0.05$), OW군에서도 의미있게 낮아 있었다(0.99 ± 0.06 vs. 1.06 ± 0.07 , $p < 0.05$). 그러나 역시 NW군과 OW군 사이에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2b).

EBT에 의한 관상동맥 칼슘침착치(coronary artery calcium score, CAC score)를 보면 대사성비만을 가지고 있는 NW군이 대사성비만이 없는 당뇨병 환자군보다 의미있게 낮아 있었으며(331 ± 229 vs. 112 ± 106 , $p < 0.05$), OW군에서도 의미있게 낮아 있었다(282 ± 215 vs. 132 ± 178 , $p < 0.05$). 그러나 NW군과 OW군 사이에서는 칼슘침착치에 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

고 찰

인슐린저항성증후군은 비만증(특히 복부비만), 2형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압, 관상동맥경화증 등 만성 퇴행성 질환과 밀접한 연관성이 있다. 국내에서는 연천군²⁾ 및 정읍지역³⁾에서 혈청 인슐린 농도에 따라 4 등분하여 인슐린저항성증후군 발생의 상대위험도(odds ratio)를 분석한 연구에서 한국인도 서구인과 비

슷하게 인슐린저항성증후군이 관찰됨을 보고하였다. 그러나 기존의 단면적 연구^{2,3,9,29,30)}로는 인슐린저항성-고인슐린혈증과 인슐린비의존형 당뇨병, 고혈압 및 이상지혈증간의 선후관계를 증명할 수 없으며, 흔히 동반되는 비만의 영향과 다양한 대사장애와의 복잡한 상호관계 또한 명확히 규명되고 있지 못하다. 이는 기존의 연구에서 혈청 인슐린 농도가 관상동맥질환의 발생에 미치는 영향에 대하여 일치된 결과를 보이지 못하였기 때문으로 생각된다. 특히 당뇨병이 발병되면 인슐린분비 능력이 점진적으로 감소되는 환자가 많고 기존의 인슐린 측정법이 프로인슐린과 교차반응으로 정확한 활성 인슐린농도를 측정하지 못하며, 인슐린저항성을 반영하는 지표로 사용되는 공복 혈청 인슐린 농도가 정상혈당 클램프법으로 측정한 인슐린저항성의 60% 정도밖에 반영하지 못하기 때문에 해석할 수 있다³¹⁾. 따라서 당뇨병환자에서는 인슐린저항성 자체를 직접 측정하는 것이 인슐린저항성과 대사질환과의 관계를 규명함에 필요하다고 생각된다.

한국인 2형 당뇨병은 체질량지수상 비만이 적고 비만이 많으며 발병시 심한 체중감소를 보이는 등 임상양상이 서구인과 다른 점이 많으며 따라서 발병원인

도 차이가 있을 것으로 생각된다³²⁾. 실제로 본 연구에서도 체질량지수가 정상이거나 저체중인 당뇨병 환자가 전체 당뇨병환자의 70%를 상회하였다. 그러나 인슐린저항성의 유무를 기준으로 분류한바 체질량지수가 20~25 kg/m²으로 정상 체중이었으나 인슐린저항성을 갖고 있는 환자가 60%였으며, 인슐린저항성이 있는 환자군과 없는 환자군 사이에 체질량지수의 차이는 없었다. 이것은 한국인 당뇨병 환자의 특징으로 볼 수 있다. 허 등³³⁾은 한국 정상인, 내당능 장애자 및 당뇨병환자에서 공복 혈당치 80 mg/dL에서 200 mg/dL에 따른 혈청 기저 인슐린치를 측정하여 본 결과 체중과다인 경우에는 공복 혈당치가 140 mg/dL에서 최고 인슐린치 (14 U/mL)를 보였으나, 정상 체중인 경우에는 105 mg/dL의 공복 혈당치에서 최고 인슐린치 (8 U/mL)를 보여 서구인과 비교하여 각각 절반에 불과하였다. 따라서 한국인은 유전적 또는 환경적 영향으로 베타세포의 최대 인슐린 분비능이 낮은 상태에 있기 때문에 정도의 인슐린저항성이 부가되어도 쉽게 당뇨병이 발병되는 것으로 추정하였다. 또한 한국인 당뇨병 환자에서 과거 최대 체중을 조사하여 보면 약 50% 이상이 비만하였으나, 당뇨병 발병 직후나 경과 중에 심한 체중 감소를 보임을 알 수 있다³⁴⁾. 그러나 당뇨병의 이환기간이 긴 환자에서 상하지의 근육 위축으로 체중 감소가 심하더라도 복부비만은 개선되지 않고 지속된다는 사실도 보고되었다³⁵⁾. 따라서 한국인 당뇨병 환자는 당뇨병이 발병하여 과체중이 감소되어 정상체중이 되더라도 복부비만과 인슐린저항성은 그대로 유지되어 당뇨병이 호전되지 않는 것으로 생각되었다. 본 연구에서도 2형 당뇨병 환자의 체질량지수에 따른 비만도에 관계없이 복부비만의 유무에 따라 인슐린저항성과 죽상경화증의 정도에 영향을 주는 것으로 나타났다.

한편 Hales 등³⁶⁾은 태아기나 영아기의 영양결핍, 특히 단백질 결핍이 내분비 체계의 발육장애를 일으키고 이는 베타세포의 인슐린 분비 장애를 초래하게 되는데 성인이 되어 복부비만이 수반되면 인슐린저항성을 유발하여 쉽게 당뇨병이 발생한다는 절약표현형가설 (thrifty phenotype hypothesis)을 주장하였다. 특히, 우리나라의 경우 과거 60년대 후반기까지는 궁핍하여 태

아기 및 영유아기에 상대적으로 영양이 결핍되었고 그 후 급속한 경제성장으로 성인이 되어 과음, 과식과 운동부족 등으로 복부비만 환자가 증가되면서 당뇨병 발생률이 폭증하는 것으로 생각되어 (poverty to richness hypothesis)³³⁾ 절약표현형가설이 유력하다고 생각된다. 또한 영양이 결핍되면 상대적으로 근육량이 감소되어 내장지방량 대 근육량의 비가 증가되어 인슐린저항성이 더욱 심해진다. 본 연구에서도 인슐린저항성 환자에서는 통계적으로 유의하게 내장지방/근육량 비가 증가되어 있음을 보여주고 있다. 앞으로 내장지방과 근육량 (visceral fat vs. skeletal muscle)과의 관계에 대해 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

1966년 Welborn 등³⁷⁾이 본태성 고혈압환자에서 혈청 인슐린농도가 증가되어 있음을 처음 보고한 후, 많은 역학연구에서 혈청 인슐린농도와 혈압간에 상관성이 있음을 밝힘으로써 본태성 고혈압과 인슐린저항성의 관계를 알게 되었다. 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 혈압을 상승시키는 기전으로는 신장의 소듐 재흡수 증가, 교감신경계의 자극, 세포내 전해질 이동의 이상 등이 알려져 있다³⁸⁾. 국내에서는 남 등⁵⁾이 314예의 정상성인을 대상으로 공복시 혈청 인슐린 농도와 안정시 혈압간의 상관성을 조사한 결과, 남녀 모두에서 수축기 및 이완기 혈압과 기저 혈청 인슐린 농도간에 양의 상관성을 보였으며, 연령과 체질량지수, 허리/둔부 둘레비, 혈청 중성지방 및 총콜레스테롤 농도를 포함한 다중회귀분석을 시행하여 기저 혈청 인슐린 농도가 혈압의 중요한 관련인자라고 보고하였다. 허 등⁶⁾의 연구에서도 고혈압 환자군은 정상혈압군에 비하여 경구 당부하에 따른 인슐린 분비반응이 증가되어 있어 인슐린저항성을 갖고 있었으며, 다른 여러 연구에서도 유사한 결과가 보고되어 있다⁷⁾. 고혈압환자에서 인슐린저항성은 약 50%에서 나타나는 것으로 알려져 있는데³⁹⁾, 본 연구에서는 당뇨병 환자의 인슐린저항성 동반 유무에 따라 고혈압 병발률을 보면 남성 당뇨병 환자군은 59%와 38%에서, 여성 당뇨병환자는 58%와 35%로 인슐린저항성이 당뇨병 환자의 고혈압 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되었다.

인슐린저항성증후군의 이상지혈증은 혈청 중성지방 농도의 증가와 고밀도지단백-콜레스테롤 농도의 감소

요 약

가 특징이며, 총콜레스테롤 농도나 저밀도지단백-콜레스테롤 농도와는 관련성이 적은 것으로 알려져 있다^{1,40)}. 본 연구에서도 인슐린저항성 유무에 따라 혈청 총콜레스테롤의 차이는 없었으며 혈청 중성지방 농도와 고밀도 지단백콜레스테롤 농도만이 양 군간에 차이가 있어 국내외의 다른 연구 결과들과 일치하였다^{8,9)}.

인슐린저항성증후군의 최종 산물은 죽상동맥경화증에 의한 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 하지의 말초혈관질환이다. 죽상경화증의 위험인자로는 흔히 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 비만 등이 알려져 있으나 이러한 전통적인 위험인자 만으로는 죽상경화증 발생원인의 절반 이상은 설명할 수 없는 것으로 알려져 있다. 실제로 당뇨병 환자의 죽상경화증에서도 혈당조절정도나 당뇨병의 이환기간과의 직접적인 연관성은 아직 확실히 증명되지 않고 있는 실정이다^{1,41)}. 관상동맥경화증 환자와 인슐린저항성과의 관계에 대하여 관상동맥조영술로 확인된 환자에서 여러 연구 결과가 국내에서도 보고되어 있다^{10,11,42)}. 본 연구에서는 고해상 B-mode 초음파에 의한 경동맥 내중막두께 측정은 관상동맥질환 및 뇌혈관질환의 유무와 밀접한 상관관계를 보이며⁴³⁾ 전신 죽상경화증의 정도를 나타내는 지표로 유용함이 증명되어 있다⁴⁴⁾. 본 연구에서 측정된 경동맥 내중막 두께는 체질량지수와 당뇨병의 유병기간에 따라서는 차이가 없었으나 대사성비만 유무에 따라서는 내중막두께에 유의한 차이가 있었다. 한편 죽상경화증의 정도를 나타내는 지표로 유용한 하지-상완 혈압지수¹²⁾도 복부비만을 갖은 당뇨병 환자에서 유의하게 낮았으며 관상동맥칼슘침착치¹³⁾도 복부비만을 가진 환자군에서 복부비만이 없는 환자군에 비하여 유의하게 증가되어 있었다.

이상의 연구 결과로, 한국인 2형 당뇨병 환자의 죽상경화증 정도와 위험인자는 당뇨병 환자의 연령, 이환기간, 혈당조절정도와는 상관성이 없었고, 체질량지수로 평가한 비만도 보다는, 대사성비만에 따른 인슐린저항성과 밀접한 관련성이 있음을 알 수 있었다. 따라서 2형 당뇨병의 치료전략은 적절한 식사 및 운동요법으로 복부비만을 감소시키고 하지 근육량을 증가시켜 인슐린저항성을 완화하는 것이 대사조절과 대혈관 합병증 예방에 효과적일 것으로 생각된다.

연구배경: 고혈압 및 이상지혈증을 동반한 2형 당뇨병 환자는 대사성비만 (metabolic obesity, MO)과 관련이 있는 경우가 많다. 이들은 증가된 인슐린저항성 및 복부비만을 갖고 있어 죽상경화성 대혈관합병증에 쉽게 이완되는 경우가 많다. 따라서 본 연구는 대사성비만 가진 2형 당뇨병 환자의 죽상경화증 정도와 위험요소를 알아보려고 하였다.

방 법: 죽상경화증의 정도를 평가하기 위하여 관상동맥 칼슘침착치 (coronary artery calcification, CAC), 총경동맥 내중막두께 (intima-media thickness, IMT) 및 하지-상완 혈압지수 (ankle-brachial pressure index, ABPI)를 이용하였다. 인슐린저항성지수 (ISI)는 인슐린 내성검사에 의한 혈당감소율 (%/min)로 평가하였다.

결 과: 1. 2형 당뇨병 환자 530예 (26~85세, 평균 56세)에서 체질량지수 (body mass index, BMI)를 비만도의 평가기준으로 저체중 (under weight, UW): 18.5 kg/m² 미만, 정상체중 (normal weight, NW): 18.5~24.9 kg/m², 과체중 (over-weight, OW): 25~29.9 kg/m², 비만 (obese, OB): 30 kg/m² 이상으로 한 바 각각 8.9%, 62.1%, 25.1% 및 3.9%이었다. 체질량지수에 따른 각 환자군에서 허리/둔부 둘레비 및 수축기 혈압은 체질량지수에 따른 각 환자군에서 유의한 차이를 보였다. 또한 혈청 중성지방 및 고밀도지단백 콜레스테롤, 혈청 유리 지방산, fibrinogen, 공복 c-peptide는 각 군간에 유의한 차이가 있었다. 인슐린저항성은 UW군에서는 28%, NW군에서 60%, OW군에서 68%, OB군에서 75%이었다. 인슐린저항성을 가진 환자는 복부 내장지방면적/피하지방면적 비와 내장지방면적/대퇴부 근육면적 비에 유의한 차이가 있었다.

2. 대사성비만환자는 허리-둔부 둘레 비의 중앙값 이상을 가진 사람으로 정의하였는데 (남자에서 0.95이 있으며 여자에서는 0.91) 대사성비만을 가진 환자와 없는 환자에서 양군간에 수축기 혈압, 혈청 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 유리 지방산 농도, fibrinogen 및 ISI값에 유의한 차이가 있었다.

3. 총경동맥 내막중막두께, 하지-상완 혈압비 및 관상동맥 칼슘침착치는 대사성비만을 가지고 있는 NW

군의 대사성비만이 없는 환자보다 의미있게 차이가 있었으며 OW군에서도 유의하게 두꺼워져 있었으나 NW군과 OW군 사이에서는 유의한 차이가 없었다.

결론: 이상의 결과로 체질량지수로 평가한 비만도에 관계없이 대사성비만을 가진 당뇨병 환자는 대사성비만이 없는 환자에 비하여 죽상경화증 정도와 위험요소가 의미있게 증가되어 있었다.

참 고 문 헌

1. Reaven GM: *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37:1595-1607, 1988
2. 김진성, 박건상, 이운용, 박도준, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창준, 김현규, 박용수, 권순자: 한국인 인슐린 저항성 증후군의 특성. *당뇨병* 22:84-92, 1998
3. 김상욱, 김진엽, 김은숙, 김영일, 김형오, 이무송, 박중열, 홍성관, 이기엽: 정읍지역 주민에서 인슐린저항성증후군의 유병율. *당뇨병* 23:70-78, 1999
4. 박석원, 윤용석, 안철우, 남재현, 권석호, 송민경, 한설혜, 차봉수, 송영득, 이현철, 허갑범: 인슐린 저항성의 평가에 있어서 단시간 인슐린 내성검사의 유용성. *당뇨병* 22:199-208, 1998
5. 남문석, 이은직, 남수연, 조재화, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 비당뇨성 성인에서 혈중 기저 인슐린치와 혈압과의 관련성. *당뇨병* 19:153-162, 1995
6. 허갑범, 이현철, 임승길, 송영득, 박은주, 윤지영, 이종호, 이영해: 한국 중년 성인에서 관상동맥경화증의 위험요인들과 혈청 인슐린 농도와의 관계. *대한내과학회지* 49:819-828, 1995
7. 김원배, 이문규, 오병희, 김성연, 박영배, 조보연, 최윤식, 이홍규, 서정돈, 이영우, 고창준, 민현기: 본태성 고혈압에서의 인슐린 저항성. *당뇨병* 14:55-63, 1990
8. 허갑범, 이현철, 임승길, 송영득, 박은주, 윤지영, 이종호, 이영해: 한국 중년 성인에서 관상동맥경화증의 위험요인들과 혈청 인슐린 농도와의 관계. *대한내과학회지* 49:819-828, 1995
9. 조재화, 이은직, 김경래, 남문석, 이경미, 임승길, 이현철, 허갑범: 정상성인에서 경구당부하검사상 인슐린 분비반응과 혈청 중성지방과의 상관관계. *당뇨병* 18:25-30, 1994
10. 차봉수, 송영득, 백인경, 이종호, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 관상동맥경화증 환자에서의 고인슐린혈증. *당뇨병* 20:291-302, 1996
11. 정성애, 박시훈, 신길자, 이우형: 관상동맥질환의 위험인자로서의 인슐린저항성의 역할에 대한 연구. *순환기* 26:35-43, 1996
12. 김대중, 최병주, 고영국, 안철우, 류동렬, 윤용석, 한설혜, 남재현, 박석원, 송영득, 임승길, 김경래, 심원흠, 이현철, 허갑범: *Plethysmography*로 선별된 말초동맥질환을 가진 NIDDM환자의 위험인자 분석. *당뇨병* 23:172-180, 1999
13. 윤용석, 이유미, 심대근, 신성관, 박병규, 류동렬, 한설혜, 박석원, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 임세중, 조승연, 허갑범, 최규옥, 이종호: 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 허혈성 심장질환의 선별검사로써 관상동맥 칼슘침착수치 측정의 유용성. *대한내과학회지* 56:317-328, 1999
14. Reaven GM: Syndrome X: 6years later. *J Int Med* 236:13-22, 1994
15. World Health Organization Pacific Region: *International Association for the study of obesity: International Obesity Task Force: Zimmet P, Inoue S: The Asia-Pacific perspective: Redefining Obesity and its Treatment*, 1999
16. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S: *The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes* 47:699-713, 1998
17. Tokugana K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S: *A novel technique for the determination of the body fat by computed tomography. Int J Obes* 7:437-445, 1983
18. Tarui S, Fujioka S, Tokunaga K, Matsuzawa Y: *Comparison of pathophysiology between subcutaneous type and visceral type obesity, in Bray GA, LeBlanc J, Inoue S, Suzuki M(eds):*

- Diet and Obesity*. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, pp143-152, 1988
19. Fuiioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 36:54-59, 1987
 20. Boden G: Fatty acids on insulin rsistance. *Diabetes Care* 19:394-395, 1996
 21. Svedberg J, Bjortorp P, Smith U, Lonroth P: Smith U, Lonroth P: Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat hepatocyte. *Diabetes* 39:570-574, 1990
 22. Garg A: Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care* 19:387-389, 1996
 23. Hirst S, Phillips DI, Vines SK, Clark PM, Hales CN: Reproducibility of the short insulin tolerance test. *Diabetic Med* 10:839-842, 1993
 24. Agatston AS, Janowitz WR, Mildmer FJ: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Cardiol* 15:827, 1990
 25. Pignoli P, Tremoli E, Oreste P, Poretti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74: 1399-1406, 1986
 26. Pignoli P: Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement. *Atherosclerosis Rev* 12:177-184, 1984
 27. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL: Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis trials. *Am J Med* 86:33-36, 1989
 28. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: New insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 290:1692-1694, 1985
 29. Welborn TA, Wearne K: Coronary disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 2:154-160, 1979
 30. Pyorala K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131-141, 1979
 31. Yip J, Facchini FS, Reaven GM: Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2773-2776, 1998
 32. 허갑범, 김현만, 임승길, 이은직, 김도영, 김경래, 이현철, 김덕희: 한국인에서의 비전형적 당뇨병. *대한내과학회지* 33:762-770, 1987
 33. Huh KB: The role of insulin resistance in Korean patients with metabolic and cardiovascular disease. In: Huh KB, Shin SH, Kaneko T eds. *Insulin Resistance in Human disease*. pp 7-12, Amsterdam, *Experta Medica*, 1993
 34. 송태휘, 최보란, 탁상민, 강지욱, 김충언, 문환철, 우정택, 김응진: 한국인 당뇨병에 있어서의 체중에 관한 후향적 관찰. *당뇨병* 14:229-239, 1990
 35. 최미숙, 이종호, 백인경, 안광진, 정운석, 이현철, 허갑범: 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 이환기간 이 영양상태에 미치는 영향. *당뇨병* 16:35-43, 1992
 36. Hales CN, Barker DJP: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595-601, 1992
 37. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollaey CT, Russel FT: Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 7451:1336-1337, 1966
 38. Chen Y-DI, Reaven GM: Insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetes Reviews* 5:331-342, 1997
 39. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM: Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 231:235-240, 1992

40. DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 14:173-194, 1991*
41. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 329:977-986, 1993*
42. Huh KB, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD: *The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. Diabetes 45(Suppl 3): S59-S61, 1996*
43. Salonen JT, Salonen R: *Ultrasound B-mode imaging in obserational studies of atherosclerotic progression. Circulation(Suppl II) 87:55-65, 1993*
44. Grobbee DE, Bots ML: *Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Int Med 236:567-573, 1994*